

2016 7(3):155-169pp

Publicado en línea 01 de mayo, 2016;

[www.revistamedicamd.com](http://www.revistamedicamd.com)

## Enfermedad relacionada a IgG4: una entidad multifacética

Martín-Nares Eduardo, Álvarez-López Francisco, Solis-Vargas Edgar, Araujo-Ramírez Osvaldo, Coss y León-Rubio Lauro, Vargas-Sánchez Ángel de Jesús y Rull-Gabayet Marina.

### Autor para correspondencia

Eduardo Martín Nares. Servicio de Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo: [eduardomartinnares@gmail.com](mailto:eduardomartinnares@gmail.com)

**Palabras clave:** enfermedad relaciona a IgG4, pancreatitis autoinmune, IgG4, enfermedad de Mikulicz, pseudotumor inflamatorio.

**Keywords:** IgG4-related disease, autoimmune pancreatitis, IgG4, Mikulicz's disease, inflammatory pseudotumor.

REVISTA MÉDICA MD, Año 7, número 3, febrero-abril 2016, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. [www.revistamedicamd.com](http://www.revistamedicamd.com), [md.revistamedica@gmail.com](mailto:md.revistamedica@gmail.com). Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número: Comité Editorial de la Revista Médica MD, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2016.





## Enfermedad relacionada a IgG4: una entidad multifacética

Martín-Nares E<sup>a</sup>, Álvarez-López F<sup>b</sup>, Solis-Vargas E<sup>c</sup>, Araujo-Ramírez O<sup>d</sup>, Coss y León-Rubio L<sup>e</sup>, Vargas-Sánchez ÁJ<sup>f</sup>, Rull-Gabayet M<sup>g</sup>

### Resumen

La enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4) es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por lesiones fibroesclerosantes formadoras de masas o pseudotumores, concentraciones elevadas de IgG4 séricas e infiltración tisular extensa por células plasmáticas IgG4+. La ER-IgG4 incluye numerosas entidades que previamente se consideraban órgano-específicas como la pancreatitis autoinmune y la enfermedad de Mikulicz. La ER-IgG4 puede afectar prácticamente a cualquier órgano, siendo los más afectados páncreas, glándulas salivales, glándulas lacrimales, ganglios linfáticos, retroperitoneo y riñones. El diagnóstico se realiza mediante una combinación de hallazgos clínicos, serológicos, imagenológicos e histopatológicos. La ER-IgG4 usualmente responde al tratamiento con corticoesteroides, sin embargo las recaídas son frecuentes. La ER-IgG4 es una entidad infradiagnosticada debido en parte a que fue caracterizada recientemente y no es conocida ampliamente en la comunidad médica. Esta revisión tiene como objetivo ampliar el conocimiento de esta enfermedad, ya que puede ser encontrada inicialmente por cualquier rama de la medicina.

**Palabras clave:** enfermedad relacionada a IgG4, pancreatitis autoinmune, IgG4, enfermedad de Mikulicz, pseudotumor inflamatorio.

## IgG4 related disease: a multifaceted entity

### Abstract

*IgG4-related disease (IgG4-RD) is a multisystemic autoimmune condition characterized by mass forming fibrosclerosing lesions, high concentrations of serum IgG4 and diffuse tissue infiltration with IgG4+ plasma cells. IgG4-RD include many conditions that were previously considered single-organ idiopathic diseases like autoimmune pancreatitis and Mikulicz disease. IgG4-RD may involve practically any organ, but it is more frequent in pancreas, salivary glands, lacrimal glands, lymph nodes, retroperitoneum and kidneys. The diagnosis of IgG4-RD is made by a combination of clinical, serological, imaging and pathology findings. IgG4-RD usually responds to steroids, but relapses are frequent. IgG4-RD is an underdiagnosed entity due in part to the fact that it was recently characterized and it is not fully known by the medical community. This review has the purpose to increase awareness of IgG4-RD, since it might be encountered by any medical specialty.*

**Key words:** IgG4-related disease, autoimmune pancreatitis, IgG4, Mikulicz's disease, inflammatory pseudotumor.

a. Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, México.

b. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, México.

c. Servicio de Nefrología, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, México.

d. Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Práctica Privada, Guadalajara, México.

e. Oftalmología, Práctica Privada, Guadalajara, México.

f. Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México.

g. Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

#### Autor para correspondencia

Eduardo Martín Nares. Servicio de Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico:  
eduardomartinnares@gmail.com

## Introducción

La enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4) es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por lesiones fibroesclerosantes formadoras de masas o pseudotumores, concentraciones elevadas de IgG4 séricas e infiltración tisular extensa por células plasmáticas IgG4+. Dicha enfermedad incluye múltiples condiciones que previamente eran consideradas idiopáticas y órgano-específicas (Cuadro 1). La asociación entre pancreatitis autoinmune y niveles elevados de IgG4 séricas fue descrita por primera vez por Hamano y colaboradores en 2001. Fue hasta el año 2003 cuando se reconoció la naturaleza sistémica de la pancreatitis autoinmune y en el año 2010 fue cuando a dicha entidad se le comenzó a llamar “enfermedad relacionada a IgG4”<sup>2-4</sup>. Antes de esta denominación otros nombres fueron propuestos, por ejemplo: “fibroesclerosis idiopática multifocal”, “enfermedad autoinmune sistémica relaciona a IgG4”, “enfermedad esclerosante relacionada a IgG4”, síndrome plasmocítico sistémico relacionado a IgG4” o “síndrome linfoproliferativo multiorgánico relacionado a IgG4”.<sup>5</sup> Es por todo lo anterior que se ha comparado a la ER-IgG4 con un “cuervo negro volando en la noche oscura de la medicina”.<sup>6-7</sup>

## Epidemiología

La prevalencia de la ER-IgG4 aún no se conoce con exactitud. La prevalencia de la pancreatitis autoinmune tipo 1 (relacionada a IgG4) en Japón se ha estimado en 2.2 casos por 100,000 habitantes; sin embargo, el páncreas es solamente uno de los órganos afectados por esta enfermedad, por lo que esta prevalencia no se puede extrapolar completamente.<sup>6</sup> La prevalencia de las manifestaciones en cada órgano tampoco es clara, no obstante, en las grandes series reportadas los órganos más comúnmente afectados son páncreas, glándulas salivales, glándulas lacrimales y ganglios linfáticos. Un estudio japonés estimó la incidencia de la enfermedad relación a IgG4 en 0.20-1.08/100,000 habitantes con 336-

**Cuadro 1.** Condiciones que en alguna ocasión fueron consideradas como enfermedades individuales y que ahora se consideran parte de la enfermedad relacionada a IgG4.

- Pancreatitis autoinmune (pancreatitis esclerosante linfoplasmacítica).
- Fibrosis angiocéntrica eosinofílica.
- Mediastinitis fibrosante.
- Paquimeningitis hipertrófica.
- Nefritis tubulointersticial hipocomplementémica idiopática.
- Pseudotumor inflamatorio (órbitas, pulmón, riñón, hígado).
- Tumor de Küttner.
- Enfermedad de Mikulicz.
- Fibroesclerosis multifocal.
- Periaortitis y periarteritis.
- Aneurisma aórtico inflamatorio.
- Fibrosis retroperitoneal (enfermedad de Ormond).
- Tiroiditis de Riedel.
- Mesenteritis esclerosante.
- Hipofisitis linfocítica.
- Colangitis esclerosante.
- Pseudolinfoma cutáneo.
- Neumonía intersticial.

1,300 nuevos casos diagnosticados por año entre 2003 y 2009.<sup>8</sup> El grupo etario más afectado son los hombres en la 6<sup>a</sup> década de la vida; para la pancreatitis autoinmune tipo 1 la edad promedio al diagnóstico es de 67 años y la relación hombre/mujer es de 3:1. Raros casos de ER-IgG4 pediátrica han sido descritos.<sup>9,10</sup> La predilección por afectar al sexo masculino contrasta con otras enfermedades autoinmunes clásicas en las cuales hay más casos en mujeres. A la fecha no se ha documentado predominancia étnica o racial.<sup>6</sup>

## Patogénesis

La patogénesis de la ER-IgG4 no se ha dilucidado completamente. Un posible modelo de la patogénesis de la ER-IgG4 es que un individuo genéticamente susceptible, generalmente un hombre de la tercera edad, un insulto ambiental (posiblemente el encuentro con un microorganismo), desencadena daño tisular y el rompimiento de la tolerancia inmune. Una respuesta ante antígenos propios mediada por linfocitos T-helper CD4+ induce un proceso patológico fibrótico en uno o varios sitios. La razón por la cual se afectan determinados órganos en cada paciente no se conoce aún. Se cree que las células TCD4+ que ocasionan la enfermedad son sostenidas por células B presentadoras de antígeno, lo que explicaría por qué la enfermedad responde al tratamiento con rituximab. El intenso infiltrado inflamatorio ocasiona daño orgánico y subsecuentemente hipertrofia tumefactiva. Por otro lado, el mismo antígeno u otro evento distinto desencadenado por el proceso fibrótico podría provocar la aparición de linfocitos T-helper foliculares que inducen el desarrollo de centros germinales dentro de los ganglios linfáticos y la generación de plasmablastos secretores de IgG4 y células plasmáticas de vida larga. Actualmente se cree que las IgG4 son un fenómeno asociado y no las causantes de la ER-IgG4.<sup>5,6</sup>

## Manifestaciones clínicas

La ER-IgG4 ha sido descrita en prácticamente cualquier órgano.<sup>6</sup> La presentación de la ER-IgG4 es muy variable y depende de qué órganos están afectados y en general la sintomatología se debe al efecto de masa de los pseudotumores y organomegalias. Se presenta usualmente de manera subaguda, pero puede ser completamente asintomática. La ER-IgG4 sigue una curso recurrente y remitente.<sup>5</sup> La enfermedad puede limitarse a un órgano o presentarse en múltiples órganos y tejidos; en la serie más grande de pacientes con ER-IgG4 reportada a la fecha, 137 (58%) pacientes tenían afectación multiorgánica y 98 (42%) limitada a un órgano.<sup>7</sup> La prevalencia de las manifestaciones en cada órgano varía de acuerdo a la población estudiada; en las grandes series reportadas los órganos más comúnmente afectados son páncreas, glándulas salivales, glándulas lacrimales, ganglios linfáticos, retroperitoneo y riñones. La Tabla 1 muestra las distintas manifestaciones de la ER-IgG4 en los diferentes estudios realizados a nivel mundial, incluyendo uno de paciente mexicanos con pancreatitis autoinmune tipo 1.<sup>7,11-17</sup>

## Síntomas constitucionales y musculoesqueléticos

Tabla 1. Series de pacientes con ER-IgG4 a nivel mundial

	EUA (N = 125)	Japón (N = 235)	China (N = 118)	Japón (N = 114)	España (N = 55)	Italia (N = 41)	Francia (N = 25)	México (N = 15)
Edad, media (rango), años	55.2 (24-83)	67 (35-86)	53.1 (19-80)	64 (42-79)	53 (41-64)	62 (55-67)	58.1 (42-79)	47.5 (16-69)
Hombre/Mujer	1.6:1	4:1	2.3:1	3.2:1	3:1	1.7:1	2.6:1	1.1:1
<b>Afectación orgánica, n (%)</b>								
Glándulas salivales	35 (28)	81 (34)	76 (65.3)	39 (34.2)	9 (16)	8 (19)	11 (44)	1 (6.7)
Ganglios linfáticos	34 (27.2)	34 (14)	77 (65.3)	47 (41.2)	1 (2)	5 (12)	19 (76)	6 (40)
Glándula lacrimal	–	53 (23)	60 (50.8)	14 (12.3)	8 (15)	2 (4)	3 (12)	1 (6.7)
Órbita	28 (22.2)	9 (4)	–	–	12 (22)	3 (7)	1 (4)	1 (6.7)
Páncreas	24 (19.2)	142 (60)	45 (38.1)	28 (24.6)	9 (16)	17 (44)	13 (52)	15 (100)
Fibrosis retroperitoneal	23 (18.4)	9 (4)	31 (26.3)	13 (11.4)	25 (27)	8 (19)	8 (32)	–
Pulmón	22 (17.6)	30 (13)	32 (27.1)	26 (22.8)	4 (9)	1 (2)	3 (12)	–
Parótidas	21 (16.8)	–	–	–	8 (15)	–	–	–
Riñón	15 (12)	54 (23)	29 (24.6)	10 (8.8)	4 (9)	1 (2)	11 (44)	1 (6.7)
Aorta	14 (11.2)	47 (20)	–	10 (8.8)	4 (9)	4 (10)	6 (24)	–
Conductos biliares	12 (9.6)	30 (13)	21 (17.8)	33 (28.9)	2 (4)	4 (10)	8 (32)	–
Otras ORL	10 (8)	–	–	–	–	2 (4)	–	–
Tiroides	7 (5.6)	–	2 (1.7)	–	1 (2)	–	1 (4)	–
Senos paranasales	5 (4)	–	15 (12.7)	–	–	2 (4)	–	–
Próstata	4 (3.2)	1 (0.4)	29 (35.4)	1 (0.9)	–	–	–	1 (6.7)
Menínges	3 (2.4)	–	–	–	2 (4)	3 (7)	1 (4)	–
Hígado	3 (2.4)	–	–	11 (9.6)	–	–	2 (8)	1 (6.7)
Cavidad nasal	3 (2.4)	–	–	–	–	1 (2)	–	–
Fibrosis mediastinal	2 (1.6)	–	4 (3.4)	1 (0.9)	1 (2)	–	–	–
Fibrosis mesentérica	2 (1.6)	–	–	–	4 (9)	–	–	–
Corazón	2 (1.6)	1 (0.4)	–	–	1 (2)	–	–	–
Vesícula biliar	2 (1.6)	–	–	9 (7.9)	3 (5)	1 (2)	–	2 (6.7)
Piel	2 (1.6)	1 (0.4)	5 (4.2)	–	–	–	–	–
Mastoides	2 (1.6)	–	–	–	–	–	–	–
Paladar	2 (1.6)	–	–	–	–	–	–	1 (6.7)

Tabla 1. Continuación

	EUA (N = 125)	Japón (N = 235)	China (N = 118)	Japón (N = 114)	España (N = 55)	Italia (N = 41)	Francia (N = 25)	México (N = 15)
Hueso	2 (1.6)	–	–	–	–	–	–	–
Amígdalas	1 (0.8)	–	–	–	–	–	–	–
Testículo	1 (0.8)	–	1 (0.8)	–	–	–	–	–
Nervio periférico	1 (0.8)	1 (0.4)	–	1 (0.9)	–	–	–	–
Apéndice	1 (0.8)	–	–	–	–	–	–	–
Bazo	1 (0.8)	–	–	–	–	–	2 (8)	–
Fibrosis cervical	1 (0.8)	–	–	–	–	–	–	–
Masa paraespinal	1 (0.8)	11 (5)	–	2 (1.8)	–	–	–	–
Arteria pulmonar	1 (0.8)	–	–	–	–	–	–	–
Arterias coronarias	1 (0.8)	–	–	–	–	–	1 (4)	–
Encías	1 (0.8)	–	–	–	–	–	–	–
Omento	1 (0.8)	–	–	–	–	–	–	–
Cuerdas vocales	1 (0.8)	–	–	–	–	–	–	–
Hipófisis	–	1 (0.4)	2 (1.7)	–	–	–	2 (8)	–
Colon	–	–	1 (0.8)	–	–	–	–	–
Pleura	–	–	–	5 (4.4)	2 (4)	1 (2)	–	–
Mama	–	–	–	1 (0.9)	1 (2)	–	–	–
Pseudotumor inflamatorio (otro)	–	–	10 (8.5)	–	–	–	1 (4)	–

La ER-IgG4 puede presentarse con síntomas inespecíficos como pérdida de peso de hasta 5-10 kg en un periodo de varios meses y fatiga. Es inusual la presencia de fiebre. Los síntomas musculoesqueléticos que se han reportado incluyen artralgias y entesopatía. Sólo cuatro casos de artritis se han reportado, en tres de ellos se reportó infiltración de células plasmáticas IgG4+ en biopsia sinovial.<sup>6-18</sup>

#### Enfermedad oftálmica relacionada a IgG4

Muchos casos de inflamación orbitaria esclerosante idiopática actualmente se consideran parte de la ER-IgG4.<sup>19</sup> Las manifestaciones oftálmicas en la ER-IgG4 incluyen el crecimiento de la glándula lagrimal (dacroadenitis) generalmente bilateral (Figura 1 y 2), el pseudotumor orbital y la miosis orbital.<sup>6</sup> Habitualmente se observa afectación combinada de dichas estructuras. Los órganos extraorbitarios que más frecuentemente acompañan la

enfermedad oftálmica relacionada a IgG4 son las glándulas salivales, presentándose como enfermedad de Mikulicz. Otras manifestaciones encontradas con menor frecuencia son la obstrucción del conducto nasolagral, escleritis y compresión de los nervios periféricos en la zona periorcular.<sup>20</sup> Han sido descritos dos casos de enfermedad oftálmica relacionada a IgG4 con extensión al seno cavernoso, y algunos autores consideran que algunos casos diagnosticados previamente como síndrome de Tolosa-Hunt son parte de la ER-IgG4.<sup>20</sup>

De los casos reportados 68% son bilaterales y 32% unilaterales. Los pacientes se presentan con inflamación del párpado y efecto de masa, proptosis, xeroftalmia, diplopía o restricción de movimientos oculares, dolor orbital y disminución de la agudeza visual.<sup>21</sup> Se ha sugerido que la enfermedad oftálmica relacionada a IgG4 bilateral se asocia fuertemente con manifestación extraoftálmicas, por lo que en

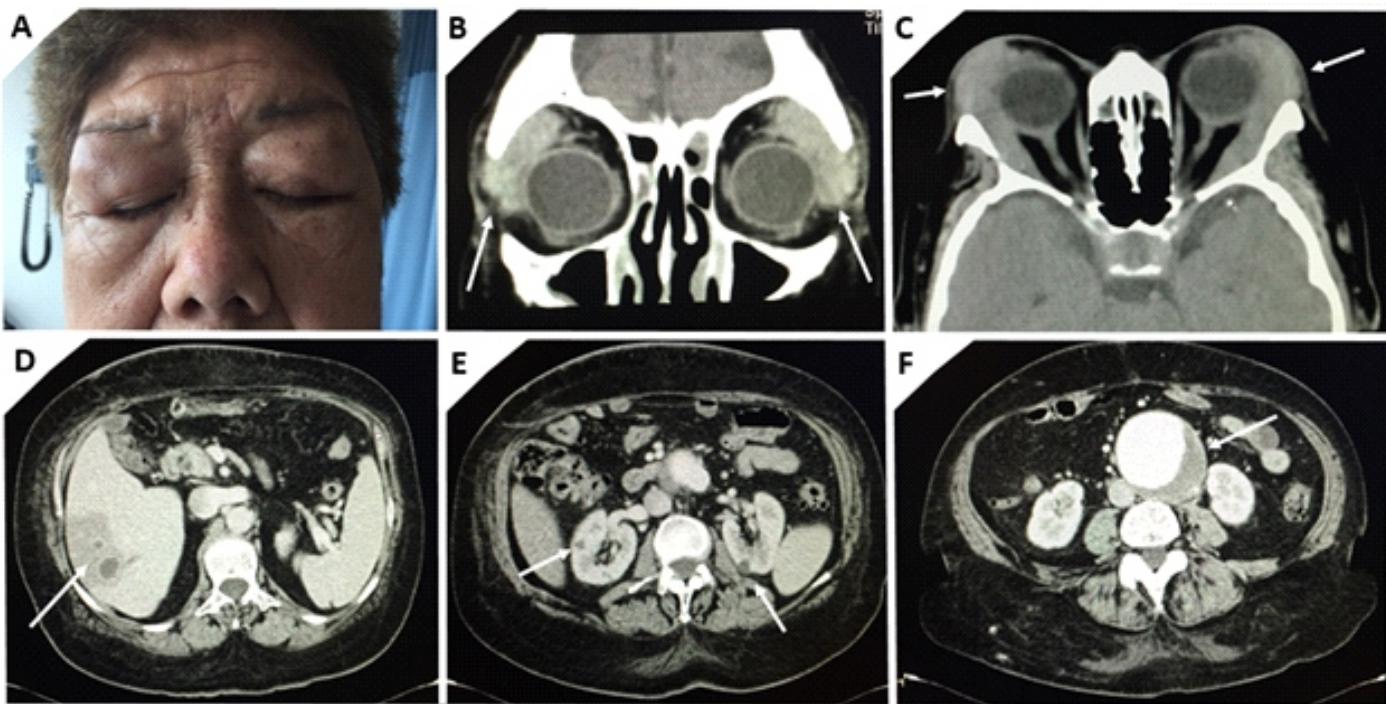


Figura 1. Paciente con ER-IgG4 con afectación multiórgánica: páncreas (no se muestra), glándulas lacrimales (A, B, C), hígado (D), riñones (E) y aorta (F).

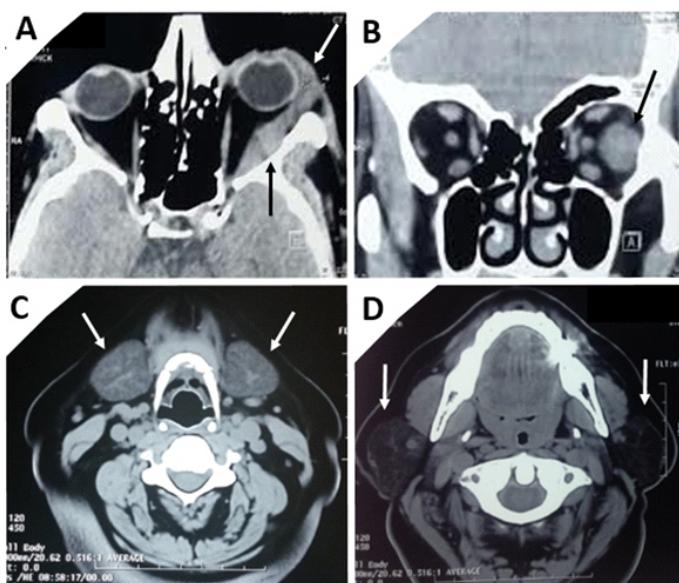


Figura 2. TAC de órbita en corte axial (A) y coronal (B) demuestra dacrioadenitis (flecha blanca) y miositis orbitaria del recto externo (flechas negras) unilaterales causando protosis en un caso de ER-IgG4 (Cortesía de la Dra. Itzel Durand Cortés). TAC de cuello en cortes axiales muestra hipertrofia bilateral de glándulas submandibulares (C) y parótidas (D) (flechas blancas) en un caso de enfermedad de Mikulicz.

dichos pacientes se recomienda la realización de estudios de imagen de cuello, tórax, abdomen y pelvis.<sup>22</sup>

A diferencia de lo observado en otros órganos, el involucro oftálmico es similar en hombres y mujeres. En el diagnóstico diferencial de la enfermedad oftálmica relacionada a IgG4 se encuentran otras condiciones inflamatorias como la granulomatosis con poliangiitis, síndrome de Sjögren, oftalmopatía tiroidea, sarcoidosis y la enfermedad de

Erdheim-Chester.<sup>21</sup> Los criterios establecidos para el diagnóstico de la enfermedad general y órgano-específica no han sido validados para la enfermedad oftálmica, y la sensibilidad y especificidad de los estudios de imagen es baja; por lo que la biopsia sigue siendo el único método fiable para el diagnóstico definitivo.<sup>20</sup> Recientemente se propusieron criterios diagnósticos para la enfermedad oftálmica relacionada a IgG4.<sup>23</sup>

### Tiroídes

La tiroiditis de Riedel fue descrita en 1896 como una lesión infiltrativa indurada de la tiroides, y es desde el 2010 considerada parte del espectro de la ER-IgG4. En contraste con la mayoría de las manifestaciones de la ER-IgG4 la tiroiditis de Riedel tiene una predominancia femenina. Puede afectar un solo lóbulo tiroideo o toda la glándula, incluso presentando extensión de la masa fibrosa a los tejidos adyacentes, que puede llevar a la invasión de las glándulas paratiroides, los músculos infrahioideos, nervios, vasos y tráquea. Los síntomas reportados incluyen dolor, inflamación, disfagia, ronquera o disnea por la estenosis que se puede llegar a dar al involucrar la vía aérea. La mayoría de los pacientes con una masa de estas características en cuello se someten a remoción quirúrgica por sospecha de malignidad puesto que la biopsia por aspiración con aguja fina puede no ser concluyente.<sup>6,24,25</sup>

La tiroiditis de Hashimoto en su variante fibrosa también se incluyó en el espectro de la ER-IgG4 recientemente.<sup>26</sup> Se han detectado niveles elevados de IgG4 séricos en 6.4 % de los pacientes con enfermedad de Graves y en un pequeño porcentaje (<1%) se ha reportado infiltración por células plasmáticas IgG4+, sin embargo, ninguno de estos casos muestra compatibilidad histológica con ER-IgG4.<sup>27</sup>

### Glándulas Salivales

Entidades que afectan las glándulas salivales (parótidas, submandibulares, sublinguales) como el tumor de Küttner y la enfermedad de Mikulicz, está última conocida por más de 100 años, son consideradas actualmente parte de la ER-IgG4 y se consideran el segundo órgano más frecuentemente afectado.<sup>28</sup> La enfermedad de Mikulicz es un trastorno caracterizado por la hipertrofia bilateral de glándulas parótidas, submandibulares y lacrimales que se presenta con xerostomía y xeroftalmia imitando al síndrome de Sjögren (Figura 2). La sialoadenitis esclerosante crónica o tumor de Küttner se caracteriza por la afectación de glándulas submandibulares, aunque también pueden afectarse las parótidas.<sup>5,6</sup>

Es muy probable que una cantidad sustancial de pacientes diagnosticados con síndrome de Sjögren tengan en realidad ER-IgG4; Mavragani y colaboradores reportaron que 7.5% de 133 pacientes con síndrome de Sjögren primario cumplían criterios para ER-IgG4 posible o definitiva.<sup>29</sup>

### Nariz y senos paranasales

Aproximadamente 32 % de los pacientes diagnosticados con pancreatitis autoinmune tipo 1, presentan sinusitis, proporción mayor a la de la población general (16%). La síntomas de la rinosinusitis crónica asociada a IgG4 son la rinorrea, descarga retronal, congestión nasal y anosmia. En estudios de imagen se observa opacificación de los senos paranasales, ocupación de seno maxilar unilateral de apariencia sólida y de etmoides con lesión difusa tipo líquido. La sinusitis relacionada a IgG4 debe considerarse en los casos de rinosinusitis crónica refractaria a tratamiento habitual o como diferencial en casos de vasculitis asociadas a ANCA.<sup>30</sup>

### Laringe y tráquea

La ER-IgG4 raramente involucra la tráquea y la laringe, cuando lo hace es generalmente por continuidad de una lesión tiroidea que invade e involucra la vía aérea, o por compresión extrínseca secundaria a fibrosis mediastinal. Otras manifestaciones raras reportadas son pseudotumores traqueales y estenosis traqueal acompañada de estenosis de bronquios principales.<sup>31,32</sup>

### Oído y mastoides

El involucro de la región temporal y mastoidea son raros. Se han descrito casos de mastoiditis recurrente con destrucción ósea asociada, otitis media serosa, otitis eosinofílica y sordera neurosensorial secundaria a paquimeningitis hipertrófica.<sup>33-35</sup>

### Enfermedades neurológicas relacionadas a IgG4

El compromiso del sistema nervioso dentro de la ER-IgG4 es raro, involucra principalmente a estructuras extra-axiales, como son las meninges, los senos venosos, la hipófisis y nervios periféricos, afectando rara vez al parénquima cerebral, siendo los casos de compromiso de la neurohipófisis los más representativos de afección al encéfalo.<sup>6,17</sup> Existen también asociaciones no definitivas con el desarrollo de aneurismas cerebrales que no son despreciables (10% de los pacientes en una serie de 235 casos)<sup>7</sup>, sin embargo, el involucro meníngeo es el fenotipo más común de afección

neurológica, constituyendo actualmente una de las principales causas de paquimeningitis hipertrófica.<sup>34</sup>

**Meninges:** La paquimeningitis hipertrófica es consecuencia de un proceso inflamatorio que condiciona un engrosamiento de la duramadre, pudiendo ser local o difuso, involucrando la dura craneal, espinal o ambas.<sup>36</sup> Se cree además, que pese a estar descrita principalmente como forma paquimeningea, el compromiso leptomenígeo puede estar subestimado.<sup>34</sup> Dichos cambios a nivel dural pueden condicionar el desarrollo de hidrocefalia, neuropatía craneal múltiple, radiculopatía e incluso mielopatía.<sup>34,36</sup> La mayoría de los signos y síntomas del sistema nervioso reflejan la disfunción local de las estructuras en cuestión, tanto vasculares como nerviosas, secundarias a la compresión mecánica ocasionada por el proceso fibrótico.<sup>6,20,34</sup>

La participación de la ER-IgG4 representa una de sus principales etiologías, quedando solo detrás o en combinación con las vasculitis relacionadas a ANCA en algunas series, teniendo a la cefalea como síntoma principal y presentándose como formas de engrosamiento dural focal en la mayoría de las ocasiones.<sup>34,36</sup>

Dado la baja incidencia de paquimeningitis hipertrófica y la gran heterogeneidad etiológica (tuberculosis, neurosífilis, sarcoidosis, linfoma, granulomatosis con poliangitis, arteritis de células gigantes, histiocitosis de Langerhans, carcinomatosis meníngea, entre otros) que representa, se debe tener un alto índice de sospecha y buscar dentro del abordaje otras posibles asociaciones sistémicas que dirijan las sospechas hacia la ER-IgG4 (pancreatitis, fibrosis retroperitoneal, hipofisitis, etc). Del mismo modo, aún como entidad clínica de reciente reconocimiento, se considera que la ER-IgG4 puede representar un alto porcentaje de las formas idiopáticas de paquimeningitis hipertrófica.<sup>34,36</sup>

El diagnóstico generalmente requiere la exclusión de otras patologías mediante los hallazgos de resonancia magnética y líquido cefalorraquídeo, así como de la evidencia de los cambios histopatológicos ya descritos en la biopsia de meninges, sin embargo existen métodos alternativos no invasivos que toman importancia, siendo la cuantificación de IgG4 intratecal, bandas oligoclonales de la subclase IgG4 y los índices de IgG4 potencialmente útiles al diferenciar otras causas de paquimeningitis hipertrófica.<sup>37</sup>

**Nervio periférico:** El involucro de nervios periféricos típicamente consiste en masas perineurales de hasta 3 cm de diámetro que comúnmente se observan en los estudios de resonancia magnética y son neurológicamente asintomáticas. Los nervios periféricos afectados más frecuentemente se encuentran en el área orbital y paravertebral: nervios orbitarios, ópticos y espinales. Histológicamente el epineuro es el sitio de infiltración por células plasmáticas IgG4+.<sup>38</sup> Sin embargo, también se han descrito casos de neuropatía periférica sintomática en ER-IgG4.<sup>39</sup>

**Hipófisis:** La ER-IgG4 se incluyó a la lista de etiología de hipofisitis e infundíbulo-hipofisitis recientemente, pudiéndose presentar con deficiencias hormonales tanto de la adenohipófisis como de la neurohipófisis.<sup>40</sup> La afectación de la hipófisis puede estar acompañada de otras manifestaciones

de la ER-IgG4, o puede ser la única manifestación de la enfermedad.<sup>41,42</sup> Un estudio japonés encontró que 30% (7 de 23 pacientes) de los casos de hipofisitis se debían a ER-IgG4.<sup>43</sup>

### Ganglios linfáticos

La linfadenopatía asociada a ER-IgG4 puede ser generalizada o localizada adyacente a otros órganos afectados. Los ganglios afectados son generalmente de 1 a 3 cm de diámetro y no dolorosos. Se ha descrito afectación de ganglios linfáticos cervicales, supraclaviculares, submandibulares, axilares, hiliares, mediastinales, para-aórticos, retroperitoneales e inguinales. El diagnóstico de la ER-IgG4 por medio de biopsia de ganglio linfático es difícil debido a que no presentan el mismo grado de fibrosis que otros órganos afectados. Histopatológicamente, los ganglios linfáticos afectados pueden entrar dentro de 5 categorías: enfermedad de Castleman-like (tipo I), hiperplasia folicular (tipo II), expansión interfolicular (tipo III), transformación progresiva de centros germinales (tipo IV) y pseudotumor inflamatorio-like (tipo V).<sup>6,44</sup>

### Corazón

La afectación del corazón en la ER-IgG4 es sumamente rara, con tan solo algunos casos descritos en las grandes cohortes (Tabla 1) y en casos reporte. La manifestación más reportada es en pericardio presentándose como derrame pericárdico, pericarditis constrictiva o tamponade cardiaca.<sup>45</sup>

<sup>47</sup> Se ha reportado la afectación de las arterias coronarias en forma de periarteritis o debido a pseudotumores localizados alrededor de dichas arterias; la presentación más común es en forma de síndrome coronario agudo, pero se han descrito casos de muerte súbita.<sup>47-50</sup> Otra presentación de la ER-IgG4 en el corazón es en forma de pseudotumores intracardiacos localizados en vena cava, aurícula izquierda o en el tracto de salida del ventrículo derecho, presentándose con síntope y trastornos de conducción.<sup>51,52</sup>

### Aorta y arterias

En el caso de la aorta, las manifestaciones incluyen aneurismas y disecciones (Figura 1).<sup>6</sup> Dado que aproximadamente del 2-15% de todos los aneurismas aórticos son característicamente inflamatorios, se estima que del 1-6% de los mismos son por ER-IgG4.<sup>53</sup> La afectación de la aorta torácica se manifiesta principalmente como aneurisma y raramente como disección. Las arterias en las cuales se ha confirmado su afección por ER-IgG4 son: aorta torácica, aorta abdominal (frecuentemente porción infrarrenal), arteria carótida común izquierda, subclavia izquierda, mesentérica superior, esplénica, iliaca común, iliaca interna y coronarias.<sup>53</sup>

Característicamente el proceso inflamatorio predomina en la adventicia de los vasos, por lo que la extensión a la media es posible aunque poco frecuente. En comparación con otras formas de aortitis, la ruptura aneurismática es rara, debido probablemente al engrosamiento de la pared arterial.<sup>53</sup>

### Enfermedad respiratoria relacionada a IgG4

La ER-IgG4 en el pulmón y la pleura se manifiesta con una gran diversidad de hallazgos clínicos y radiográficos. La lesión característica en la Tomografía Axial Computarizada

(TAC) de tórax es la presencia de engrosamiento del paquete broncovascular, mostrando la tendencia de la enfermedad a afectar el curso de los bronquios y los vasos sanguíneos. Otros hallazgos radiográficos son la presencia de nódulos pulmonares, opacidades en vidrio despulido, derrame pleural, engrosamiento pleural, placas pleurales, bronquiectasias y enfermedad pulmonar intersticial. Esta última suele tener el patrón de la neumonía intersticial no específica, pero puede presentarse como una neumonía usual con imágenes en panal de abeja.<sup>6,54,55</sup> Algunos casos de pseudotumores pulmonares que previamente se consideraban idiopáticos actualmente son considerados parte de la ER-IgG4.<sup>56</sup> Los hallazgos citológicos en casos de derrame pleural secundaria a ER-IgG4 son las presencia de células plasmáticas y eosinófilos.<sup>57</sup> La enfermedad respiratoria relacionada a IgG4 puede manifestarse con o sin la afectación de otros órganos. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentarse con tos, disnea, hemoptisis, dolor torácico o falla respiratoria aguda.<sup>58</sup> Recientemente se propusieron criterios diagnósticos específicos para esta manifestación de la ER-IgG4.<sup>59</sup>

### Mediastino

La ER-IgG4 en el mediastino se manifiesta con la entidad llamada mediastinitis fibrosante o fibrosis mediastinal, y varios casos de fibrosis mediastinal considerados idiopáticos actualmente se consideran parte de la ER-IgG4. Sin embargo continúa siendo una manifestación poco común de la enfermedad. El tejido fibroinflamatorio en el mediastino frecuentemente ocasiona la compresión de estructuras vitales. El principal diagnóstico diferencial a considerar es la fibrosis mediastinal secundaria a histoplasmosis.<sup>32,57</sup>

### Páncreas

La pancreatitis autoinmune se divide en tipo 1 (pancreatitis esclerosante linfoplasmacítica) y tipo 2 (pancreatitis ductocéntrica idiopática). Solo la pancreatitis autoinmune tipo 1 es considerada parte de la ER-IgG4.<sup>60</sup> La presentación clínica más común de la pancreatitis autoinmune es la ictericia obstructiva, inducida en parte por colangitis esclerosante relacionada a IgG4 concomitante, o por efecto compresivo en las vías biliares producido por pseudotumores en la cabeza del páncreas. La mitad de los casos pueden desarrollar diabetes mellitus secundaria. La diferenciación con cáncer pancreático es de suma importancia para evitar cirugías innecesarias.<sup>6</sup> Radiológicamente la pancreatitis autoinmune puede tener un patrón difuso, focal o multifocal. Lo más común es la afectación difusa manifestándose como un crecimiento pancreático en forma de salchicha, con pérdida de la lobulación, provocando estrechamiento de los vasos sanguíneos adyacentes y de la porción intrahepática del conducto biliar común. El conducto pancreático principal presenta estrechamiento difuso con o sin dilatación leve e irregular. La presencia de un halo delgado hipodenso o hipointenso (signo del halo) alrededor del páncreas es útil para diferenciar pancreatitis autoinmune de neoplasias como linfoma; dicho halo en la tomografía computada es muy específico para el diagnóstico (Figura 3).<sup>61,62</sup> La presencia de estrechamiento irregular y difuso del conducto pancreático

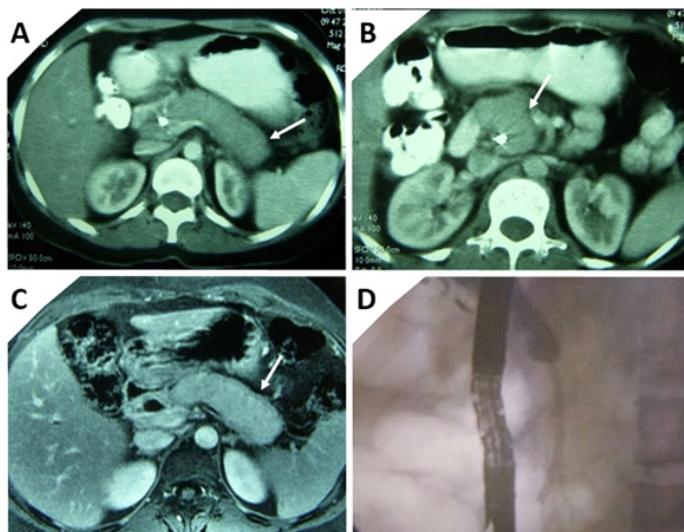


Figura 3. TAC de abdomen contrastada en cortes axiales (A, B) donde se observa el típico crecimiento difuso del páncreas ("páncreas en salchicha") y el halo de hipotenucción peripancreático (flechas), sobretodo en la cabeza del páncreas en una paciente de 47 años con pancreatitis autoinmune relacionada a IgG4. Se observa una endoprótesis biliar que había sido colocada por sospecha de cáncer de páncreas. (C) Resonancia magnética de abdomen donde se observa la imagen característica de páncreas en salchicha y el "signo del halo" (flecha). (D) CPRE donde se observa estenosis larga de la vía biliar distal a nivel de la región pancreática.

principal en la colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) o en la colangiopancreatografía por resonancia magnética también es muy específica de pancreatitis autoinmune. Los patrones de afectación focal o multifocal suelen presentarse como lesiones pseudotumorales en las diferentes partes del páncreas.<sup>6</sup> Existen varios criterios diagnósticos para pancreatitis autoinmune, unos de los más utilizados son los criterios de HISORt, los cuales incluyen la combinación de histología pancreática (H), estudios de imagen (I), serología (S) (concentraciones séricas de IgG4), otras manifestaciones extrapancreáticas (O) y la respuesta a glucocorticoides (R).<sup>60,63</sup>

En población mexicana se ha reportado que la pancreatitis autoinmune tipo 1 se presenta a más temprana edad que lo reportado en otras series y con un baja prevalencia de elevación de IgG4 séricas, además de que los síntomas de presentación suelen ser dolor abdominal y pérdida de peso y existir una mayor frecuencia de pancreatitis aguda recurrente.<sup>15</sup>

#### Vías biliares y vesícula biliar

La pancreatitis autoinmune tipo 1 suele acompañarse de colangitis esclerosante relacionada a IgG4 y también se presenta como ictericia obstructiva y dolor abdominal inespecífico.<sup>64</sup> Aún es controversial si la afectación del conducto biliar intrapancreático asociado a pancreatitis autoinmune deba considerarse como una manifestación biliar de la ER-IgG4 o si dichas estenosis se deben solo a la compresión del páncreas inflamado (Figura 3). La colangitis esclerosante relacionada a IgG4 debe diferenciarse de la colangitis esclerosante primaria y del colangiocarcinoma. Ni las concentraciones de IgG4 ni los hallazgos en imagen pueden descartar dichos diagnósticos diferenciales con seguridad, por lo que es recomendable siempre la realización de una biopsia transpapilar endoscópica.<sup>6</sup> La colecistitis

relacionada a IgG4 puede ocurrir concomitante con colangitis esclerosante relacionada a IgG4. Se puede encontrar engrosamiento difuso leve de la pared de la vesícula biliar en estudios de imagen en pacientes asintomáticos o engrosamiento focal de gran tamaño en cuyo caso debe de descartarse cáncer de vesícula biliar.<sup>6,12,61</sup>

#### Hígado

Alteraciones en la pruebas de funcionamiento hepático son encontradas comúnmente en pacientes con pancreatitis autoinmune y prácticamente todas las biopsias hepáticas realizadas en estos pacientes presentan algún cambio histopatológico e infiltrado de células plasmáticas IgG4+. Estos cambios histopatológicos asociados con pancreatitis autoinmune se denominan "hepatopatía por IgG4".<sup>65</sup>

Actualmente se considera que el pseudotumor inflamatorio hepático variedad linfoplasmacítica como una manifestación de la ER-IgG4.<sup>66</sup> Puede manifestarse como masas hepáticas únicas o múltiples y usualmente el abordaje diagnóstico se centra en descartar otras patologías como abscesos y neoplasias, sobre todo cuando el pseudotumor es la única o primera manifestación de la ER-IgG4. En ultrasonido los pseudotumores se observan como masas hipo o hiperecoicas septadas; en la TAC simple como masas hipodensas en comparación al parénquima hepático y en la TAC contrastada se observan diversos patrones de realce (Figura 1). En resonancia magnética suelen ser hipointensos en T1 e hiperintensos en T2. El diagnóstico definitivo se realiza por biopsia.<sup>65-67</sup>

Recientemente se propuso que un pequeño porcentaje de casos con hepatitis autoinmune con infiltración de células plasmáticas IgG4+ y una excelente respuesta al tratamiento con glucocorticoides; dicha entidad se denominó hepatitis autoinmune asociada a IgG4.<sup>68</sup> Aún no está establecido si dicha entidad en una variedad de la hepatitis autoinmune clásica o una manifestación de la ER-IgG4.<sup>65</sup>

#### Tracto digestivo

La afectación gastrointestinal de la ER-IgG4 se caracteriza macroscópicamente como engrosamiento marcado de la pared del esófago y del estómago, pseudotumores en estómago, duodeno o colon, esofagitis y colitis. Los síntomas de presentación incluyen disfagia, pérdida de peso, estrechamientos esofágicos recurrentes, dolor abdominal y diarrea.<sup>5,69</sup>

#### Mesenterio

Se han considerado algunos casos de mesenteritis esclerosante como manifestaciones localizadas de ER-IgG4 debido a que histopatológicamente muestran algunas características similares, incluso cumpliendo criterios histopatológicos para ER-IgG4. Sin embargo, la mayoría de los pacientes reportados tenían niveles de IgG4 séricos normales y ninguna otra manifestación orgánica, por lo que algunos autores sugieren que más que una manifestación de la ER-IgG4 se trata de un imitador.<sup>70</sup> Sin embargo, en la cohorte de pacientes con ER-IgG4 del *Massachusetts General Hospital* y en la cohorte española, varios casos con afectación mesentérica asociadas a otras manifestaciones orgánicas

fueron reportadas (Tabla 1), por lo que la mesenteritis esclerosante sí puede ser una manifestación de la ER-IgG4. La mesenteritis esclerosante parece originarse a partir de la raíz mesentérica y el síntoma inicial suele ser dolor abdominal. En la TAC contrastada se observa como una masa hipodensa encapsulando y estenosando los vasos mesentéricos; un hallazgo en la TAC que ayuda a diferenciar la mesenteritis esclerosante de otros procesos como linfoma o carcinomatosis es el “signo del anillo de grasa”, que consiste en la preservación de la densidad grasa alrededor de los vasos mesentéricos. El proceso fibroso puede estar continuo con una pancreatitis autoinmune o llegar a juntarse con fibrosis retroperitoneal y evolucionar hasta comprometer órganos vitales con la necesidad de resecciones quirúrgicas.<sup>6,58,61</sup>

### Riñón

En el riñón, la nefritis tubulointersticial (NTI) es la afectación más frecuente de la enfermedad. Cuando involucra el glomérulo la nefropatía membranosa (NM) es la forma principal de presentación; aunque se han descrito casos de nefropatía IgA, vasculitis IgA, glomerulonefritis membranoproliferativa y glomerulonefritis proliferativa endocapilar con semilunas.<sup>71</sup> Es raro encontrar enfermedad limitada al riñón en ER-IgG4 y generalmente se acompaña de afectación de otros órganos, típicamente pancreatitis autoinmune tipo 1. Se considera que aproximadamente hasta 25% de los pacientes con pancreatitis autoinmune tipo 1 tienen enfermedad renal concomitante.<sup>72</sup> Una característica distintiva cuando existe NTI asociada es la profunda hipocomplementemia.<sup>73</sup>

La incidencia de la NTI está reportada hasta en el 16% de los pacientes con ER-IgG4. Generalmente no se presenta aislada y coexiste con manifestaciones multiorgánicas hasta en un 96%.<sup>71</sup> Su presentación es frecuentemente como una lesión renal aguda o una enfermedad renal crónica progresiva y/o una masa renal por estudio de imagen.<sup>74</sup>

La NM es la forma glomerular más frecuente de la enfermedad, presente hasta en el 10% de los casos de NTI.<sup>71</sup> Aunque la nefropatía membranosa primaria se asocia con el anticuerpo contra el receptor PLA<sub>2</sub> (subtipo IgG4), éste no se encuentra en relación con la ER-IgG4.<sup>73</sup>

Puede existir también afectación renal por uropatía obstructiva en forma de fibrosis retroperitoneal por IgG4, pielitis crónica esclerosante, pseudotumor ureteral inflamatorio o la prostatitis por IgG4.<sup>71</sup>

El diagnóstico incluye una combinación de imagen, hallazgos serológicos e histopatológicos, así como de involucro renal. De estos, los hallazgos por imagen son el componente más importante ya que usualmente son las primeras anormalidades identificadas. Basados en su localización se pueden definir tres tipos: parénquima renal, pelvis renal y lesiones perirrenales. De estas, las lesiones parenquimatosas son las más frecuentemente encontradas por imagen. Y dentro de las lesiones en parénquima, los nódulos múltiples sobresalen como hallazgos sobre el nódulo simple o las lesiones infiltrativas en parche. Los nódulos se caracterizan por estar en corteza, ser pequeños y redondos (Figura 1).<sup>72</sup> Existen criterios diagnósticos propuestos por la Sociedad Japonesa de Nefrología para el diagnóstico de

enfermedad renal asociada a IgG4.<sup>75</sup>

### Retroperitoneo

La fibrosis retroperitoneal idiopática es una condición rara que se estima afecta a uno de cada 100,000 personas. Recientemente, esos casos idiopáticos se han asociado con la ER-IgG4 y actualmente se considera como etiología de hasta dos terceras partes de los casos “idiopáticos”.<sup>73,76</sup> La fibrosis retroperitoneal es de las principales manifestaciones de la ER-IgG4 (hasta en un 32%), y fue descrita en 1905 y reportada por Ormond en la literatura en 1948 (de ahí la denominación como enfermedad de Ormond).<sup>53</sup>

Manifestado en forma de periaortitis crónica, incluye fibrosis retroperitoneal asociada a IgG4, aortitis abdominal asociado a IgG4 y fibrosis perianeurismal asociado a IgG4. Por imagen, la afección retroperitoneal es típicamente no difusa y se presenta como masas que afectan la aorta, riñones o uréteres.<sup>76</sup>

### Próstata

Representa una de las manifestaciones de la ER-IgG4-RD recientemente descritas, con reportes de casos en la literatura.<sup>77</sup> Las manifestaciones de la ER-IgG4 en próstata incluyen síntomas de tracto urinario inferior, con diferenciales que incluyen hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata. Existe evidencia limitada para determinar cuál zona es la más afectada. Se presenta con atrofia acinar en la mayoría de los casos descritos, lo anterior posiblemente explica los niveles bajos de antígeno prostático encontrados.<sup>78</sup> El diagnóstico es hecho frecuentemente cuando se trata la afección por ER-IgG4 en otro órgano y los síntomas prostáticos desaparecen súbitamente.<sup>77</sup>

### Piel

Los dermatólogos pueden ser consultados para evaluar distintas lesiones cutáneas asociadas a ER-IgG4, entre las que se encuentran: nódulos pruriginosos, pápulas y pústulas similares a rosácea, xantogranulomas, pápulas y nódulos similares a la hiperplasia angiolinfoidea con eosinofilia, y presentaciones similares a linfomas cutáneos. Las lesiones cutáneas se han documentado principalmente en tórax, cuello, cuero cabelludo, aurícula, área postauricular, área submandibular y en arco zigomático. Características comunes en la afectación cutánea en ER-IgG4 son: localización cerca de las principales áreas afectadas por la ER-IgG4, infiltración por células plasmáticas IgG4+ y eosinófilos en dermis y tejido celular subcutáneo, aparición de las lesiones posterior al inicio de otras manifestaciones sistémicas, coexistencia de linfadenopatía asociada a IgG4.<sup>79,80</sup> Un porcentaje de casos de pseudolinfomas cutáneos y de plasmocitosis cutánea son considerados actualmente como una manifestación cutánea de ER-IgG4.<sup>81,82</sup>

### Otros órganos

Otros órganos que raramente se han reportado afectados en la ER-IgG4 son encías, cuerdas vocales, amígdalas, faringe, hipofaringe, anillo de Waldeyer, mamas, ovarios, útero, vejiga, uretra, testículo, región paratesticular, uraco, bazo, y hueso.<sup>11,83-85</sup>

### Relación con alergias y atopía

En un porcentaje considerable de paciente con ER-IgG4 se han reportado manifestaciones alérgicas como rinitis alérgica, pólipos nasales, sinusitis crónica, asma, conjuntivitis, obstrucción nasal y rinorrea. Además, varios pacientes refieren un historia previa de alergia previo al inicio y al diagnóstico de la ER-IgG4, que en las diversas series se reporta entre 20-60%.<sup>6,17</sup> Recientemente, Della Torre y colaboradores analizaron la noción de que la prevalencia de atopía en la ER-IgG4 es alta, encontrando atopía en 31% de los pacientes de su cohorte, similar a la prevalencia en la población general de Estados Unidos.<sup>86</sup>

### Relación con otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias

Como en otras enfermedades autoinmunes, es esperable que la ER-IgG4 pueda coexistir con otras condiciones. Sin embargo, al presente no se ha confirmado la asociación de ninguna enfermedad autoinmune o inflamatoria con la presencia de ER-IgG4. En algunas series se han reportado coexistencia de dichas enfermedades con ER-IgG4 en 7-16% de los pacientes, sobretodo previo al diagnóstico de ER-IgG4. Dentro de las entidades reportadas se encuentran: enfermedades tiroideas autoinmunes, trombocitopenia inmune, sarcoidosis, artritis reumatoide, miastenia gravis, nefropatía por IgA, síndrome antifosfolípidos, vasculitis asociada a ANCA y espondilitis anquilosante.<sup>7,14,16</sup>

### Relación con neoplasias

Se ha sugerido que la pancreatitis autoinmune tipo 1 y la ER-IgG4 se asocian a diversas neoplasias debido a numerosos reportes de caso, aunque continúa siendo controversial.<sup>87</sup> En las grandes series de ER-IgG4 se han reportado que de 6-12% de los pacientes desarrollan alguna neoplasia sólida o hematológica posterior al diagnóstico de ER-IgG4, siendo la más común el cáncer de pulmón.<sup>7,16,87</sup> Sin embargo, un estudio japonés concluyó que la ER-IgG4 no se asocia con una incidencia incrementada de neoplasias malignas.<sup>87</sup>

### Diagnóstico

El abordaje diagnóstico de la ER-IgG4 es complejo y se basa en la coexistencia de hallazgos clínicos, laboratoriales e histopatológicos, ninguno de los cuales es patognomónico. La enfermedad se sospecha en aquellos pacientes con inflamación o crecimiento de uno o más órganos o tejidos sin otra explicación aparente. Cuatro anomalías laboratoriales proveen las pistas iniciales para el diagnóstico de ER-IgG4: eosinofilia periférica, hipergammaglobulinemia, niveles elevados de IgE séricos e hipocomplementemia. Niveles séricos elevados de IgG4 se utilizaron anteriormente para identificar los primeros casos de ER-IgG4, sin embargo existen ciertas limitaciones que impiden utilizarlas para fines diagnósticos. Los estudios de imagen continúan siendo importantes dentro del abordaje diagnóstico. Sin embargo, el diagnóstico definitivo sigue dependiendo del estudio histopatológico. Se recomienda biopsiar el órgano afectado más accesible y en el que el

procedimiento conlleve menor riesgo de complicaciones.<sup>88</sup> Otra opción es reanalisar las biopsias de órganos realizadas por otros motivos o por otras sospechas diagnósticas.<sup>6</sup> A este respecto, un estudio realizado en un hospital universitario mexicano encontró una prevalencia de hallazgos histopatológicos probables o compatibles con ER-IgG4 en 24% de las biopsias referidas a patología por otras sospechas diagnósticas.<sup>89</sup>

### Patología

El diagnóstico definitivo de la ER-IgG4 se lleva a cabo mediante histopatología. Los hallazgos histopatológicos son similares en todos los órganos afectados. Las tres características histopatológicas principales son la infiltración linfoplasmacítica, la flebitis obliterante y la fibrosis estoriforme. Los linfocitos y las células plasmáticas que constituyen el infiltrado son policlonales. Otro hallazgo común es la infiltración por eosinófilos, que en algunos casos extremos puede parecer una organopatía eosinofílica. La infiltración por neutrófilos es rara; otros hallazgos como necrosis, y cambios granulomatosos y/o xantogranulomatosis son atípicos y sugieren otros diagnósticos. La presencia de fibrosis es un requisito para el diagnóstico histológico; la fibrosis se presenta con un patrón único a esta enfermedad denominado "estoriforme", el cual se caracteriza por fibras de colágena distribuidas radialmente que parecen entretejerse en el tejido. La lesión venosa característica es la flebitis obliterante, que consiste en la obliteración parcial o total de las venas de mediano calibre por el infiltrado inflamatorio. Algunos hallazgos histopatológicos específicos a ciertos órganos son la presencia de arteritis obliterativa e infiltración neutrofílica focal en los pulmones, la ausencia de fibrosis estoriforme en glándulas lacrimales y en ganglios linfáticos y la baja frecuencia de flebitis obliterativa en las glándulas salivales, glándulas lacrimales, ganglios linfáticos y riñones.<sup>90</sup>

Una característica importante de la enfermedad es la infiltración tisular por células plasmáticas IgG4+ detectados por inmunohistoquímica, incluso cuando los niveles séricos de IgG4 son normales. Dicho infiltrado suele ser difuso y el número de células plasmáticas IgG4+ debe ser interpretado de acuerdo al tejido analizado; por ejemplo, para sialadenitis el punto de corte es de al menos 100 células por campo de poder, pero en el páncreas se permite al menos 50 células por campo de poder para realizar el diagnóstico. El índice de células plasmáticas IgG4+/IgG+ debe de ser superior a 40%.<sup>90</sup>

### Niveles séricos de IgG4

Niveles séricos de IgG4 > 135 mg/dl es el punto de corte para considerar ER-IgG4, y mientras mayores sean dichos niveles la posibilidad de afectación multiorgánica es más probable.<sup>5</sup> Las concentraciones elevadas de IgG4 séricas no son suficientemente sensibles ni específicas para el diagnóstico de ER-IgG4. Las concentraciones séricas de IgG4 son útiles como método de tamizaje, pero constituyen un pobre marcador diagnóstico. Cerca de 20% de los pacientes con pancreatitis autoinmune tipo 1 tienen concentraciones séricas de IgG4 dentro de parámetros

normales.<sup>6</sup> En cambio, en series mexicanas de pancreatitis autoinmune tipo 1, el 80% de los pacientes tenían niveles séricos de IgG4 normales.<sup>15</sup> En la cohorte más grande de pacientes con ER-IgG4, 21 pacientes (9%) de 235 pacientes tenían niveles séricos de IgG4 dentro de parámetros normales, por lo que no se debe de descartar la enfermedad ante unos niveles séricos de IgG4 normales. Además, niveles elevados de IgG4 séricas se han identificado en 4-10% de pacientes sanos y controles enfermos, incluyendo pacientes con cáncer pancreático. Para incrementar la especificidad diagnóstica se puede utilizar la relación IgG4/IgG total o IgG1, que con cortes de >10% y >24% respectivamente, sugieren ER-IgG4.<sup>6</sup>

### Otros hallazgos laboratoriales

En los pacientes con ER-IgG4 activa cerca del 50% y 40% se presentan con elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva respectivamente.<sup>11</sup> Además de la presencia de IgG4 elevadas, hasta el 50% de los pacientes presenta elevación de otras subclases de IgG.<sup>11</sup>

La presencia de atopia, alergias, eosinofilia periférica y elevación sérica de IgE se ha documentado en una proporción de pacientes con pancreatitis autoinmune tipo 1. En pacientes con ER-IgG4 se ha observado elevación de niveles de IgE en 35% de los pacientes y la presencia de eosinofilia periférica en el 27%.<sup>86</sup>

Se ha identificado hipocomplementemia en el 25% de los pacientes con ER-IgG4, sobre todo en aquellos con afectación renal, pulmonar, aórtica y de glándulas submandibulares; dichos paciente también presentan concentraciones elevadas de otras subclases de IgG como IgG1, IgG2 e IgG3. El mecanismo por el cual se produce la depleción de los niveles de complemento aún no se conoce.<sup>11</sup> La hipocomplementemia se ha relacionado con mayor actividad de la enfermedad, sobretodo en pacientes con afectación renal.<sup>91</sup>

Estudios recientes indican que los pacientes con ER-IgG4 tienen elevaciones importantes de plasmablastos IgG4+ circulantes, incluso en pacientes con IgG4 séricas normales, y se han sugerido como biomarcadores potenciales para el diagnóstico, respuesta a tratamiento, y para determinar cuándo reiniciar tratamiento en recaídas.<sup>92</sup>

### Imagen

Los estudios de imagen tienen un papel importante en el abordaje diagnóstico. Algunos hallazgos imagenológicos pueden considerarse diagnósticos sin necesidad de estudio histopatológico, por ejemplo en el caso de la afectación pancreática. Sin embargo, los hallazgos en otros órganos son menos específicos y la biopsia es necesaria.<sup>6</sup> Los estudios de imagen (ultrasónido, tomografía computada, resonancia magnética, colangiorresonancia magnética y ultrasonido endoscópico) son frecuentemente en donde se identifican las lesiones pseudotumorales propias de la ER-IgG4, muchas veces como hallazgos incidentales.<sup>5,7</sup> La tomografía por emisión de positrones/tomografía computada con 18F-flurodeoxiglucosa (18F-FDG PET/CT) se ha identificado como una herramienta muy útil en la identificación de órganos afectados, en el monitoreo de la respuesta a

tratamiento y para guiar tratamiento intervencionista en la ER-IgG4.<sup>93</sup> La selección de la modalidad a utilizarse debe basarse en los órganos que se están evaluando y la disponibilidad y experiencia con dichas modalidades.<sup>91</sup>

En un paciente que ya tiene el diagnóstico de ER-IgG4 y posteriormente se encuentran lesiones en otros órganos por medio de estudios de imagen, se puede adjudicar que dichas lesiones son secundarias a la ER-IgG4 prescindiendo del estudio histopatológico si presentan características radiológicas descritas en otros estudios (inflamación difusa del páncreas, engrosamiento del paquete broncovascular, irregularidades tumorales en el riñón) o si las lesiones tumorales responden a glucocorticoides.<sup>54,62,72,94</sup>

### Criterios diagnósticos

Se han desarrollado criterios diagnósticos para la ER-IgG4, que comúnmente se denominan criterios de Umebara los cuales se muestran en el Cuadro 2.<sup>95</sup> Independientemente de las anteriores definiciones, siempre se recomienda realizar biopsia del órgano afectado si es técnicamente posible y no hay contraindicaciones, con el objetivo de excluir neoplasias malignas, con la excepción de la pancreatitis autoinmune tipo 1, en la cual los estudios de imagen y serológicos pueden establecer el diagnóstico.<sup>5,91</sup>

Previo al desarrollo de los criterios de Umebara se habían propuesto criterios diagnósticos para cuatro manifestaciones órgano específicas de la ER-IgG4: pancreatitis autoinmune tipo 1, colangitis esclerosante relacionada a IgG4, enfermedad de Mikulicz, y enfermedad renal relacionada a IgG4.<sup>6</sup> Actualmente también existen criterios diagnósticos para la enfermedad oftálmica y respiratoria relacionada a IgG4.<sup>23,59</sup>

El algoritmo diagnóstico propuesto por Umebara y colaboradores se muestra en la Figura 4. Cabe destacar que los criterios de Umebara no toman en cuenta estudios de imagen para el diagnóstico de ER-IgG4.<sup>95</sup>

### Diagnóstico diferencial

La naturaleza multisistémica de la ER-IgG4 conlleva un diagnóstico diferencial extenso, que incluye otras enfermedades sistémicas como síndrome de Sjögren, granulomatosis con poliangitis, granulomatosis con poliangitis eosinofílica, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad de Rosai-Dorfman y enfermedad de Castleman

**Cuadro 2.** Criterios diagnósticos de la ER-IgG4 de Umebara y cols.

**(1) Criterio clínico:**

Presencia de masa o inflamación, localizada o difusa en uno o más órganos;

**(2) Criterio hematológico:**

Presencia de niveles elevados de IgG4 séricas > 135 mg/dl;

**(3) Criterio histopatológico:**

1. Infiltración tisular linfoplasmacítica y fibrosis,
2. >10 células plasmáticas IgG4+ por campo de poder y relación de células plasmáticas IgG4+/IgG+ >40%.

**Diagnóstico definitivo:** (1) + (2) + (3)

**Diagnóstico probable:** (1) + (3)

**Diagnóstico posible:** (1) + (2)

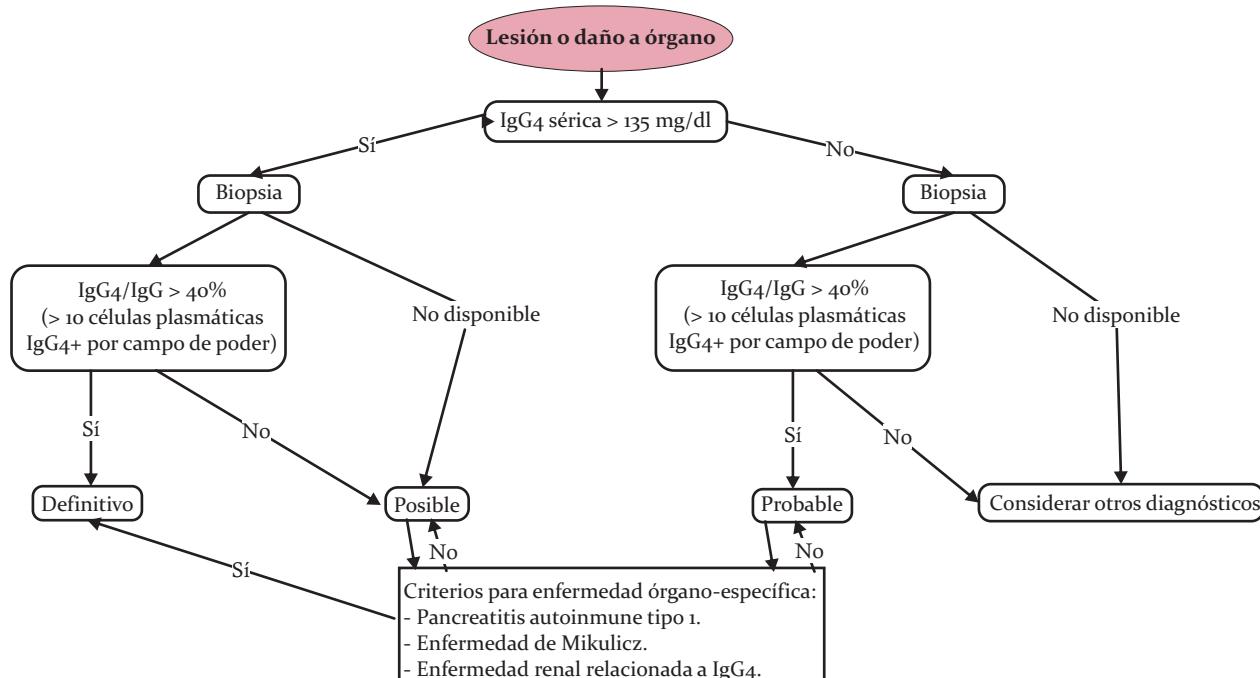


Figura 4. Algoritmo diagnóstico para la ER-IgG4, adaptado de Umehara y col.

multicéntrica, además de tumores benignos y malignos, particularmente linfomas, e infecciones crónicas. El diagnóstico diferencial dependerá de los órganos y tejidos afectados.<sup>5,6</sup>

## Tratamiento

Varias modalidades de tratamiento para la ER-IgG4 se han reportado, incluyendo resección quirúrgica de los tejidos afectados, tratamiento con corticoesteroides sistémicos, inmunosupresores “ahoradores de esteroides”, y agentes biológicos, sin embargo no se han realizado hasta el momento ensayos clínicos aleatorizados. En 2015 se publicó el primer consenso internacional sobre el manejo y tratamiento de la ER-IgG4.<sup>91</sup>

Se recomienda tratar a todos los pacientes sintomáticos con ER-IgG4 sintomática y/o evidencia laboratorial o radiológica que sugiera disfunción orgánica, especialmente y de manera urgente ante las siguientes manifestaciones: aortitis, fibrosis retroperitoneal, estenosis biliares proximales en colangitis esclerosante, nefritis tubulointersticial, paquimeningitis, pancreatitis autoinmune y pericarditis. En algunas manifestaciones asintomáticas se puede adoptar una conducta expectante, por ejemplo en linfadenopatía sintomática y crecimiento leve de glándulas submaxilares. El tratamiento también se recomienda con fines cosméticos, por ejemplo en afectación periorbital y de glándulas submandibulares.<sup>91</sup>

El uso de glucocorticoides se recomienda como agentes de primera línea para la inducción a la remisión en todos los pacientes con ER-IgG4 activa sin tratamiento, a menos que existan contraindicaciones para su uso. Se recomienda prednisona a una dosis de 30-40 mg/día, en algunos casos ajustado al peso corporal o a la agresividad del caso, con un

duración mínima de 2 a 4 semanas, con posterior descenso gradual. Una recomendación del régimen de descenso es disminuir 10 mg cada 2 semanas hasta los 20 mg/día, mantener dicha dosis por otras dos semanas y continuar el descenso de 5 mg cada 2 semanas hasta suspender. El objetivo de la terapia de inducción es suspender los glucocorticoides a los 3 a 6 meses del inicio del tratamiento, sin embargo, algunos expertos japoneses recomiendan continuar con dosis bajas hasta 3 años.<sup>91</sup>

La mayoría de los expertos recomiendan agregar agentes ahoradores de esteroides cuando las dosis de glucocorticoides no pueden disminuirse debido a actividad de la enfermedad persistente. En algunas circunstancias incluso pueden agregarse temprano durante el tratamiento de inducción con el objetivo de continuarse como terapia de mantenimiento, especialmente en aquellos casos en los cuales las recaídas se asocian a daño orgánico irreversible. Se han utilizado diversos agentes, entre los que se encuentran azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexate, tacrolimus y ciclofosfamida, con respuestas variables de eficacia.<sup>91</sup>

Recientemente un estudio abierto prospectivo apoyó las observaciones obtenidas en estudios retrospectivos que indicaban que la depleción de células B con rituximab constituía un tratamiento efectivo en ER-IgG4, incluso sin tratamiento con glucocorticoides concomitante. Un ensayo clínico aleatorizado será necesario para definir el uso óptimo y determinar el rol exacto de la depleción de células B en ER-IgG4.<sup>96</sup> Sin embargo, expertos de países de Europa y Norteamérica recomiendan la utilización de rituximab como estrategia para suspender el tratamiento con glucocorticoides o en casos refractarios a tratamientos de primera línea.<sup>91</sup>

No existe actualmente un parámetro o marcador que por sí solo identifique la respuesta al tratamiento. La herramienta

utilizada para medir la actividad de la enfermedad es el IgG4-Related Disease Responder Index, el cual fue extrapolado del *Birmingham Vasculitis Activity Score* utilizado en las vasculitis asociadas a ANCA.<sup>97</sup>

Posterior al tratamiento de inducción a remisión algunos pacientes se benefician del tratamiento de mantenimiento, sobre todo aquellos con alto riesgo de recurrencia (enfermedad multiorgánica, concentraciones altas de IgG4 séricas, afectación de los conductos biliares proximales) y con manifestaciones que pongan en peligro la función del órgano o tejido. El tratamiento de mantenimiento consiste en dosis bajas de glucocorticoides (por ejemplo: prednisona 2.5-5 mg/día), inmunosupresores o rituximab. La duración óptima del tratamiento de mantenimiento no se ha estudiado y debe de individualizarse en cada caso.<sup>91</sup>

Las recaídas en la ER-IgG4 se han documentado hasta en el 30% de los casos y deben de manejarse con la reintroducción

de glucocorticoides y el inicio de agentes ahorradores de esteroides.

## Conclusiones

La ER-IgG4 es una entidad fascinante que debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones puede ser encontrada por cualquier subespecialidad de la medicina. Es probable que la ER-IgG4 este infra-diagnosticada debido a que fue descrita recientemente y aún no es conocida por muchos médicos, incluyendo patólogos. Al ser una enfermedad imitadora de otras condiciones inflamatorias, infecciosas y neoplásicas, es necesario que toda la comunidad médica conozca la ER-IgG4 para realizar un diagnóstico oportuno y prevenir el daño severo a los distintos órganos y las secuelas del proceso fibrótico, ya que es una enfermedad que usualmente responde a un tratamiento inmunosupresor.

## Referencias bibliográficas

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi a, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):732-8.
2. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2811-2.
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuru K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):982-4.
4. Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmunity Reviews*. 2010. p. 591-4.
5. Islam AD, Selmi C, Datta-Mitra A, Sonu R, Chen M, Gershwin ME, et al. The changing faces of IgG4-related disease: Clinical manifestations and pathogenesis. *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2015. p. 914-22.
6. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2014;6736(14):1-12.
7. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K. IgG4-Related Disease: Dataset of 235 Consecutive Patients. 2015;94(1354):1-8.
8. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int J Rheumatol*. 2012;2012.
9. Mannion M, Cron RQ. Successful treatment of pediatric IgG4 related systemic disease with mycophenolate mofetil: case report and a review of the pediatric autoimmune pancreatitis literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9(1):1.
10. Gillispie MC, Thomas RD, Hennon TR. Successful treatment of IgG4 related sclerosing disease with rituximab: A novel case report. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4):549-50.
11. Wallace ZS, Deshpande V, Matto H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67(9):2466-75.
12. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(12):1812-9.
13. Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP, Lanzillotti M, Berti A, Baldissera E, et al. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand J Rheumatol*. 2015;1-11.
14. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Se P, Berthelot J, Papo T, et al. IgG4-Related Systemic Disease Features and Treatment Response in a French Cohort: Results of a Multicenter Registry. 2012;91(1):49-56.
15. Bourlon T, Bourlon C, Atisha-fregoso Y, Chablemontero F, Teliz MA, Angeles-angeles A, et al. Clinical and Immunopathologic Profile of Mexican Patients with IgG4 Autoimmune Pancreatitis. 2012;2012:4-7.
16. Lo C, Cruces-moreno MT, Prieto-gonzalez S, Gil J, Fonseca-aizpuru E, Lo M, et al. IgG4-Related Disease: Results From a Multicenter Spanish Registry. 2015;94(32):1-5.
17. Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M, et al. Original article Clinical characteristics of immunoglobulin G4 related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. 2015;41:1982-90.
18. Tomiyama F, Watanabe R, Fujii H, Kamogawa Y, Fujita Y, Shiota Y, et al. Synovitis in a Patient with Ig G4-related Disease. *Intern Med*. 2015;54(11):1427-32.
19. Sa H-S, Lee J-H, Woo KI, Kim Y-D. IgG4-related disease in idiopathic sclerosing orbital inflammation. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(11):1493-7.
20. Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: Single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(6):806-17.
21. Wu A, Andrew NH, McNab AA, Selva D. IgG4-Related Ophthalmic Disease: Pooling of Published Cases and Literature Review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(6):1-8.
22. Wu A, Andrew NH, McNab AA, Selva D. Bilateral IgG4-related ophthalmic disease: a strong indication for systemic imaging. *Br J Ophthalmol*. 2015;307437.
23. Goto H, Takahira M, Azumi A. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;1-7.
24. Pieringer H, Parzer I, Wöhrer A, Reis P, Oppl B, Zwerina J. IgG4-related disease: an orphan disease with many faces. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):110.
25. Kakudo K, Li Y, Taniguchi E, Mori I, Ozaki T, Nishihara E, et al. IgG4-related disease of the thyroid gland. *Endocr J*. 2012;59(4):273-81.
26. Deshpande V, Huck A, Ooi E, Stone JH, Faquin WC, Nielsen GP. Fibrosing variant of Hashimoto thyroiditis is an IgG4 related disease. *J Clin Pathol*. 2012;65(8):725-8.
27. Nishihara E, Hirokawa M, Ito M, Fukata S, Nakamura H, Amino N, et al. Graves' disease patients with persistent hyperthyroidism and diffuse lymphoplasmacytic infiltration in the thyroid show no histopathological compatibility with IgG4-related disease. *PLoS One*. 2015;10(7):1-9.
28. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol*. 2006;16(6):335-40.
29. Mavragani CP, Fragoulis GE, Rontogianni D, Kanariou M, Moutsopoulos HM. Elevated IgG4 serum levels among primary Sjögren's syndrome patients: do they unmask underlying IgG4-related disease? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(5):773-7.
30. Moteki H, Yasuo M, Hamano H, Uehara T, Usami S. IgG4-related chronic rhinosinusitis: a new clinical entity of nasal disease. *Acta Otolaryngol*. 2011;131(5):518-26.
31. Yamashita H, Takahashi Y, Ishiura H, Kano T. Hypertrophic Pachymeningitis and Tracheobronchial Stenosis in IgG4-related Disease: Case Presentation and Literature Review. 2011;935-41.
32. Peikert T, Shrestha B, Aubry MC, Colby T V, Ryu JH, Sekiguchi H, et al. Histopathologic overlap between fibrosing mediastinitis and IgG4-related disease. *Int J Rheumatol*. 2012;2012.
33. Takagi D, Nakamaru Y, Fukuda S. Otologic manifestations of immunoglobulin g4-related disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123(6):420-4.
34. Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, Clark SW. IgG4-Related Hypertrophic Pachymeningitis. *JAMA Neurol*. 2014;71(6):785.
35. Schiffenbauer AI, Wahl C, Pittaluga S, Jaffe ES, Hoffman R, Khosroshahi A, et al. IgG4-related disease presenting as recurrent mastoiditis. *Laryngoscope*. 2012;122(3):681-4.
36. Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, Matsushita T, Masaki K, Isobe N, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neuros Psychiatry*. 2014;85(7):732-9.
37. Della-Torre E, Galli L, Franciotta D, Bozzolo EP, Briani C, Furlan R, et al. Diagnostic value of IgG4 Indices in IgG4-Related Hypertrophic Pachymeningitis. *J Neuroimmunol*. 2014;266(1-2):82-6.
38. Inoue D, Zen Y, Sato Y, Abo H, Demachi H, Uchiyama A, et al. IgG4-related perineural disease. *Int J Rheumatol*. 2012;2012.
39. Ohyama K, Koike H, Iijima M, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, et al. IgG4-related neuropathy: a case report. *JAMA Neurol*. 2013;70(4):502-5.
40. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4-related hypophysitis: A new addition to the hypophysitis spectrum. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. p. 1971-80.
41. Sosa GA, Bell S, Christiansen SB, Pietrani M, Gleean M, Loto M, et al. Histologically confirmed

- isolated IgG4-related hypophysitis: two case reports in young women. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2014;2014:140062.
42. Sakai T, Kondo M, Yoshii S, Tomimoto H. IgG4-related disease that presented cranial, cervical, lumbar and sacral hypertrophic pachymeningitis associated with infundibulo-hypophysitis. *Clin Neurol*. 2014;54(8):664-7.
43. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Yamamoto M, Matsumoto R, et al. The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(2):161-72.
44. Cheuk W, Chan JKC. Lymphadenopathy of IgG4-related disease: An underdiagnosed and overdiagnosed entity. *Semin Diagn Pathol*. 2012;29(4):226-34.
45. Yanagi H, Yamazaki I, Shimizu S, Himeno H, Suzuki SI, Masuda M. Constrictive pericarditis caused by immunoglobulin G4-related disease. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(3).
46. Atallah PC, Kassier A, Powers S. IgG4-related disease with effusive-constrictive pericarditis, tamponade, and hepatopathy: A novel triad. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):516-8.
47. Hourai R, Miyamura M, Tasaki R, Iwata A, Takeda Y, Morita H, et al. A case of IgG4-related lymphadenopathy, pericarditis, coronary artery periarteritis and luminal stenosis. *Heart Vessels*. Springer Japan. 2016;2-6.
48. Tajima M, Nagai R, Hiroi Y. IgG4-Related Cardiovascular Disorders. 2014;4:287-95.
49. Patel NR, Anzalone ML, Buja LM, Elghetany MT. Sudden cardiac death due to coronary artery involvement by IgG4-related disease: a rare, serious complication of a rare disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(6):833-6.
50. Winchester R, Bernstein DH, Fischer HD, Enlow R, Solomon G. The co-occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency. *Ann Intern Med*. 1987;106(1):19-26.
51. Kouzu H, Miki T, Mizuno M, Kimura Y, Muranaka A, Yuda S, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the heart. Overlap with IgG4-related disease? *Circ J*. 2014;78(4):1006-8.
52. Song C, Koh MJ, Yoon YN, Joung B, Kim SH. IgG4-related sclerosing disease involving the superior vena cava and the atrial septum of the heart. *Yonsei Med J*. 2013;54(5):1285-8.
53. Zen Y, Kasashima S, Inoue D. Retroperitoneal and aortic manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Semin Diagn Pathol*. 2012;29(4):212-8.
54. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009;251(1):260-70.
55. Choi IH, Jang SH, Lee S, Han J, Kim TS, Chung MP. A case report of IgG4-related disease clinically mimicking pleural mesothelioma. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;76(1):42-5.
56. Bhagat P, Bal A, Das A, Singh N, Singh H. Pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor and IgG4-related inflammatory pseudotumor: A diagnostic dilemma. *Virchows Arch*. 2013;463(6):743-7.
57. Goag EK, Park JE, Lee EH, Park YM, Kim CY, Lee JM, et al. A case of extensive IgG4-related disease presenting as massive pleural effusion, mediastinal mass, and mesenteric lymphadenopathy in a 16-year-old male. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015;78(4):396-400.
58. Martínez-de-Alegria A, Baleato-González S, García-Figueiras R, Bermúdez-Naveira A, et al. IgG4-related Disease from Head to Toe. *RadioGraphics*. 2015;35(7):2007-25.
59. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig*. 2016;54(2):130-2.
60. Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):39-51.
61. Al Zahrahi H, Kyoung Kim T, Khalili K, Vlachou P, Yu H, Jang HJ. IgG4-related disease in the abdomen: A great mimicker. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2014;35(3):240-54.
62. Sahani D V, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology*. 2004;233(2):345-52.
63. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamiyama T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40(3):352-8.
64. Zen Y, Kawakami H, Kim JH. IgG4-related sclerosing cholangitis: all we need to know. *J Gastroenterol*. 2016;
65. Perricone G. Hepatic involvement in IgG4-related disease: IgG4-hepatopathy and IgG4-autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):268-268.
66. Zen Y, Fujii T, Sato Y, Masuda S, Nakanuma Y. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2007;20(8):884-94.
67. Mulki R, Garg S, Manatsathit W, Miick R. IgG4-related inflammatory pseudotumor mimicking a hepatic abscess impending rupture. *BMJ Case Rep*. 2015;bcr2015211893.
68. Yada N, Kudo M, Chung H, Watanabe T. Autoimmune hepatitis and immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *Dig Dis*. 2013;31(5-6):415-20.
69. Woo CG. IgG4-Related Disease Presented as a Mural Mass in the Stomach. 2015;1:11-10.
70. Avincs MO, Otani K, Kanzawa M, Fujikura K, Jimbo N, Morinaga Y, et al. Sclerosing mesenteritis: A real manifestation or histological mimic of IgG4-related disease? *Pathol Int*. 2016;1(1):n/a-n/a.
71. Baltar-martín JM, García-monteavaro C, Manzanos TV, Parejo-garcía L. Afectación renal de las enfermedades relacionadas con IgG4. 2015;7:1-10.
72. Seo N, Kim JH, Byun JH, Lee SS, Kim HJ, Lee MG. Immunoglobulin G4-related kidney disease: A comprehensive pictorial review of the imaging spectrum, mimickers, and clinicopathological characteristics. *Korean J Radiol*. 2015;16(5):1056-67.
73. Terumi Kamisawa, Yoh Zen, Shiv Pillai JHS. IgG4-Related Disease. *Lancet*. 2014;94(15):e680.
74. Pradhan D, Pattnaik N, Silowash R, Mohanty SK. IgG4-related kidney disease - A review. *Pathol Res Pract Elsevier GmbH*; 2015;211(10):707-11.
75. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(5):615-26.
76. Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):88-94.
77. Hart P a, Smyrk TC, Chari ST. IgG4-related prostatitis: A rare cause of steroid-responsive obstructive urinary symptoms. *Int J Urol*. 2013;20(1):132-4.
78. Bourlon MT, Sanchez-Avila M, Chable-Montero F, Arceo-Olaiz R. IgG4-Related Autoimmune Prostatitis: Is It an Unusual or Underdiagnosed Manifestation of IgG4-Related Disease? *Case Rep Urol*. 2013;2013:295472.
79. Sato Y, Takeuchi M, Takata K, Ohno K, Iwaki N, Orita Y, et al. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. *Mod Pathol*. Nature Publishing Group; 2013;26(4):523-32.
80. Lowe GC, Bogner RR, el-Azhary RA, Gonzalez-Santiago TM, Kindle SA, Lehman JS, et al. Cutaneous manifestations of immunoglobulin G4-related disease: What dermatologists need to know. *Int J Dermatol*. 2015;54(4):377-82.
81. Iwata Y, Mizoguchi Y, Takahashi M, Tanaka B, Kuroda M, Yagami A, et al. Case of immunoglobulin G4-related skin disease: Possible immunoglobulin G4-related skin disease cases in cutaneous pseudolymphoma only by immunohistochemical analysis. *J Dermatol*. 2013;40(12):998-1003.
82. Tokura Y, Yagi H, Yanaguchi H, Majima Y, Kasuya A, Ito T, et al. IgG4-related skin disease. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):959-67.
83. Cheuk W, Chan ACL, Lam W-L, Chow S-M, Crowley P, Lloyd R, et al. IgG4-related sclerosing mastitis: description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(7):1058-64.
84. Bianchi D. IgG4-related disease: what urologists should know. *Int Urol Nephrol*; 2016;
85. Maruyama S, Sato Y, Taga A, Emoto I, Shirase T, Haga H. Immunoglobulin G4-related disease presenting as bilateral ovarian masses and mimicking advanced ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;1-6.
86. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(2):269-72.
87. Hirano K, Tada M, Sasahira N, Isayama H, Mizuno S, Takagi K, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med*. 2014;53(3):171-6.
88. Stone JH, Brito-Zerpa N, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015. p. 927-39.
89. Alejandro D, Oostdam H Van, Jaimes T, Martínez-martínez MU, Oros-ovalle C, Abud-mendoza NAC. Enfermedades relacionadas con IgG4, diagnóstico histopatológico retrospectivo. Prevalencia en un hospital universitario. 2015;11(6):335-9.
90. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1181-92.
91. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. 2015;67(7):1688-99.
92. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2014;74(1):1-6.
93. Zhang J, Chen H, Ma Y, Xiao Y. Characterizing IgG4-related disease with 18 F-FDG PET / CT: a prospective cohort study. 2014;1624-34.
94. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol*. 2010;76(2):228-38.
95. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21-30.
96. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective. 2015;1171-7.
97. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD responder index. *Int J Rheumatol*. 2012;2012.